

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/033052 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 5/06, LEMBKE, Thees [DE/DE]; Wildenowstrasse 9, 13353 Berlin (DE).  
C12M 3/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/03959 (74) Anwalt: NINNEMANN, Detlef; Maikowski & Ninnemann, Postfach 15 09 20, 10671 Berlin (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum: 17. Oktober 2001 (17.10.2001) (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, CA, JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 100 53 014.1 17. Oktober 2000 (17.10.2000) DE — mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): DEUTSCHES HERZZENTRUM BERLIN [DE/DE]; Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin (DE). (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 28. November 2002

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SODIAN, Ralf [DE/DE]; Laubacher Strasse 35, 14197 Berlin (DE). Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING VITAL, BIOLOGICAL SUBSTITUTE TISSUE IN VITRO USING CELL CULTURES AND A SUPPORT

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR IN-VITRO-HERSTELLUNG VON VITALEM, BIOLOGISCHEM ERSATZGEWEBE UNTER VERWENDUNG VON ZELLKULTUREN UND EINEM TRÄGERMATERIAL

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing vital, biological substitute tissue in vitro using cell cultures and a support. The inventive method is characterized in that a cell-tissue construct produced from the support and the cell cultures is subjected to a changing mechanical stress, especially a combination of a pulsating flow of a cell culture medium and a pulsating movement of the cell-tissue construct.

(57) Zusammenfassung: Bei einem Verfahren zur In-vitro-Herstellung von vitalem, biologischem Ersatzgewebe unter Verwendung von Zellkulturen und einem Trägermaterial wird ein aus dem Trägermaterial und den Zellkulturen gebildetes Zell-Gewebe-Konstrukt einer sich ändernden mechanischen Beanspruchung, insbesondere einer Kombination aus einer pulsierenden Strömung eines Zellkulturmediums und einer pulsierenden Bewegung des Zell-Gewebe-Konstrukts ausgesetzt.



WO 02/033052 A3

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C12N5/06 C12M3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C12N C12M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	SODIAN R ET AL: "NEW PULSATILE BIORECTOR FOR FABRICATION OF TISSUE-ENGINEERED PATCHES" JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, WILEY, NEW YORK, NY, US, vol. 58, no. 4, 2001, pages 401-405, XP001037742 ISSN: 0021-9304 the whole document	1-26
X	NIKLASON L E ET AL: "Functional arteries grown in vitro." SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 284, no. 5413, 16 April 1999 (1999-04-16), pages 489-493, XP002200891 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-7, 14-17, 20, 25, 26



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 2002

Date of mailing of the international search report

21/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Kok, A

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HOERSTRUP SIMON P ET AL: "New pulsatile bioreactor for in vitro formation of tissue engineered heart valves." TISSUE ENGINEERING, vol. 6, no. 1, February 2000 (2000-02), pages 75-79, XP001040483 ISSN: 1076-3279 the whole document	1-4,7, 14-17, 23-26
X	WO 97 49799 A (ADVANCED TISSUE SCIENCES INC) 31 December 1997 (1997-12-31)  the whole document	1-7,14, 17,20, 23-26
A		12,13
X	US 5 153 136 A (VANDENBURGH HERMAN H) 6 October 1992 (1992-10-06) the whole document	1-3,5-7, 14,17
X	US 5 348 879 A (SHAPIRO ALAN R ET AL) 20 September 1994 (1994-09-20) the whole document	1-3,5-7, 14,17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

## Information on patent family members

International Application No  
PCT/DE 01/03959

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9749799	A	31-12-1997	US 5792603 A	11-08-1998
			AU 723286 B2	24-08-2000
			AU 3581797 A	14-01-1998
			CA 2261027 A1	31-12-1997
			EP 0927245 A1	07-07-1999
			JP 2000513964 T	24-10-2000
			NZ 333617 A	28-07-2000
			US 6121042 A	19-09-2000
			WO 9749799 A1	31-12-1997
US 5153136	A	06-10-1992	US 4940853 A	10-07-1990
US 5348879	A	20-09-1994	US 5217899 A	08-06-1993

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C12N5/06 C12M3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C12N C12M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	SODIAN R ET AL: "NEW PULSATILE BIORECTOR FOR FABRICATION OF TISSUE-ENGINEERED PATCHES" JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH, WILEY, NEW YORK, NY, US, Bd. 58, Nr. 4, 2001, Seiten 401-405, XP001037742 ISSN: 0021-9304 das ganze Dokument	1-26
X	NIKLASON L E ET AL: "Functional arteries grown in vitro." SCIENCE (WASHINGTON D C), Bd. 284, Nr. 5413, 16. April 1999 (1999-04-16), Seiten 489-493, XP002200891 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument	1-7, 14-17, 20,25,26



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juni 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Kok, A

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HOERSTRUP SIMON P ET AL: "New pulsatile bioreactor for in vitro formation of tissue engineered heart valves." TISSUE ENGINEERING, Bd. 6, Nr. 1, Februar 2000 (2000-02), Seiten 75-79, XP001040483 ISSN: 1076-3279 das ganze Dokument ----	1-4,7, 14-17, 23-26
X	WO 97 49799 A (ADVANCED TISSUE SCIENCES INC) 31. Dezember 1997 (1997-12-31)  das ganze Dokument	1-7,14, 17,20, 23-26
A	----	12,13
X	US 5 153 136 A (VANDENBURGH HERMAN H) 6. Oktober 1992 (1992-10-06) das ganze Dokument ----	1-3,5-7, 14,17
X	US 5 348 879 A (SHAPIRO ALAN R ET AL) 20. September 1994 (1994-09-20) das ganze Dokument -----	1-3,5-7, 14,17

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9749799	A	31-12-1997	US	5792603 A	11-08-1998
			AU	723286 B2	24-08-2000
			AU	3581797 A	14-01-1998
			CA	2261027 A1	31-12-1997
			EP	0927245 A1	07-07-1999
			JP	2000513964 T	24-10-2000
			NZ	333617 A	28-07-2000
			US	6121042 A	19-09-2000
			WO	9749799 A1	31-12-1997
US 5153136	A	06-10-1992	US	4940853 A	10-07-1990
US 5348879	A	20-09-1994	US	5217899 A	08-06-1993